

# Medical Marijuana in Neurological Disease

Metha Apiwattanakul MD.  
Department of Neurology  
Prasat Neurological Institute

# Neurological disease

- Multiple Sclerosis
- Neuropathic pain
- Epilepsy

# ข้อมูลกัญชาที่เอามาใช้ทางการแพทย์

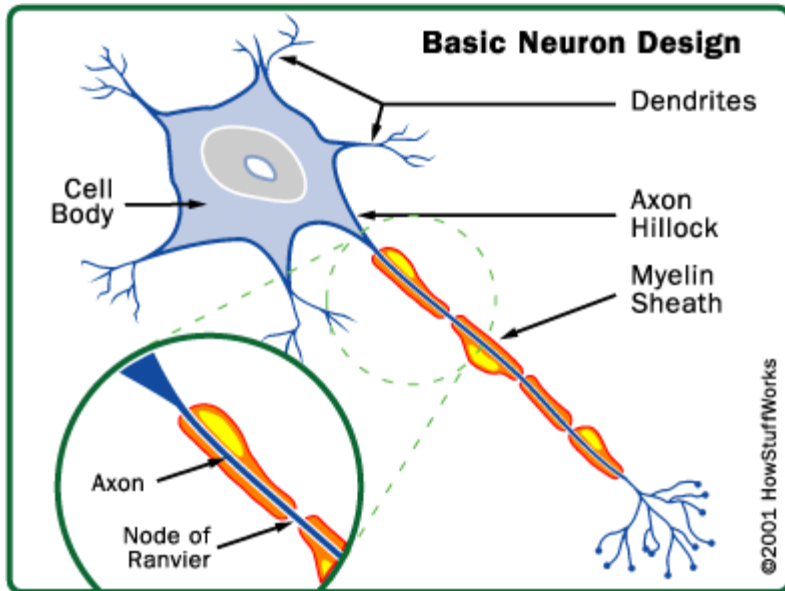
- สำหรับโรคทางระบบประสาทที่มีการศึกษากันเป็น สารสกัดจากกัญชาที่มีอัตราส่วนของสารออกฤทธิ์ คือ THC และ CBD ในอัตราส่วนที่ชัดเจน
- การศึกษาที่มีมาก และมีข้อมูลที่อาจได้ผล ได้แก่
  - โรค MS (ปลอกประสาทเสื่อมแข็ง) ใช้ในเรื่องของอาการเกร็งหรือปวดจากตัวโรค แต่ไม่ได้ใช้ในการรักษาตัวโรคโดยตรง
  - โรคลมชักบางชนิด ที่ต้องอยู่ยามาตรฐาน
  - อาการปวดจากเส้นประสาท ที่ต้องอยู่ยามาตรฐาน
- ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นระบบเกี่ยวกับการใช้น้ำมันสกัดจากกัญชาว่าได้ผลอย่างไร

# ข้อมูลกัญชาที่เอามาใช้ทางการแพทย์

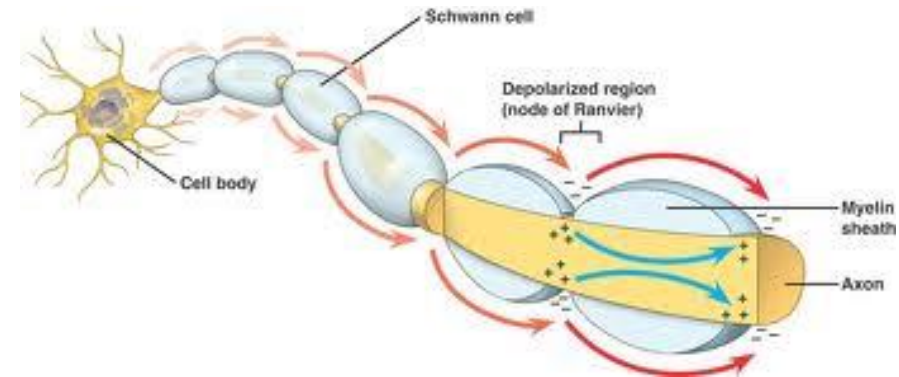
- ในโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) หรือโรคสมองเสื่อม (Alzheimer disease) ที่มีการศึกษาอยู่บ้างในเรื่องของอาการของตัวโรค
  - พาร์กินสัน ในกรณีที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติจากยาที่ใช้อยู่ ในช่วงท้าย ๆ ของโรค → ข้อมูลการศึกษายังไม่ชี้ชัดว่าได้ประโยชน์
  - สมองเสื่อม ในการศึกษาที่ทำมาใช้ควบคุมอารมณ์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยังไม่ชี้ชัดว่าได้ประโยชน์

# Multiple Sclerosis

- Relapsing-remitting & chronic progressive neurological deficit
- Demyelination in central nervous system (brain, spinal cord & optic nerve)
- Affect young female > male (30-40 yrs)
- Cause functional disability

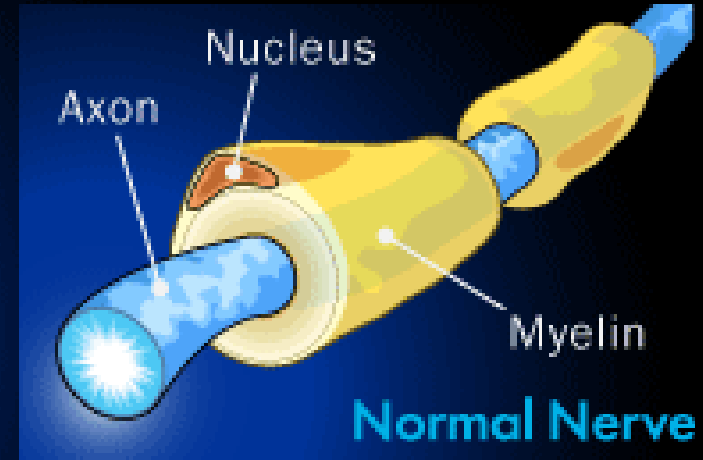
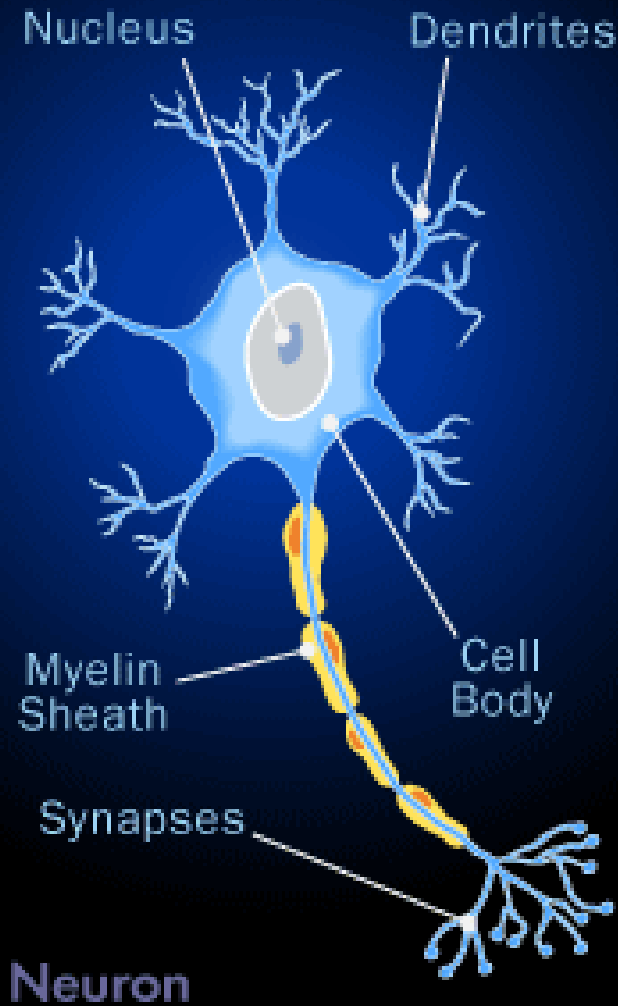


## Normal structure & function of neuron with myelin

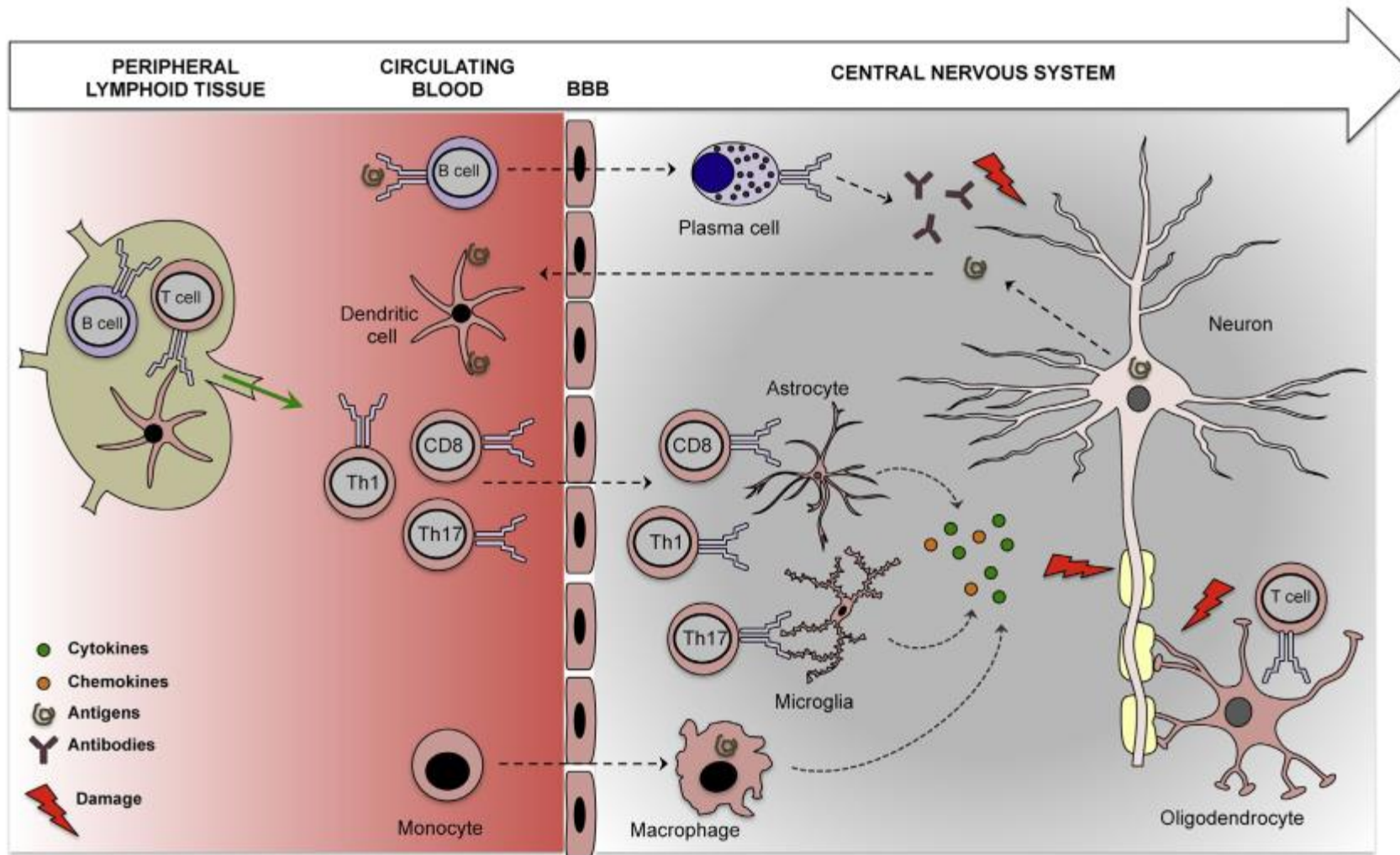


Myelin sheath : allow nerve conduction 400 km/hr

## How Multiple Sclerosis Works Demyelination



# Pathogenesis of MS

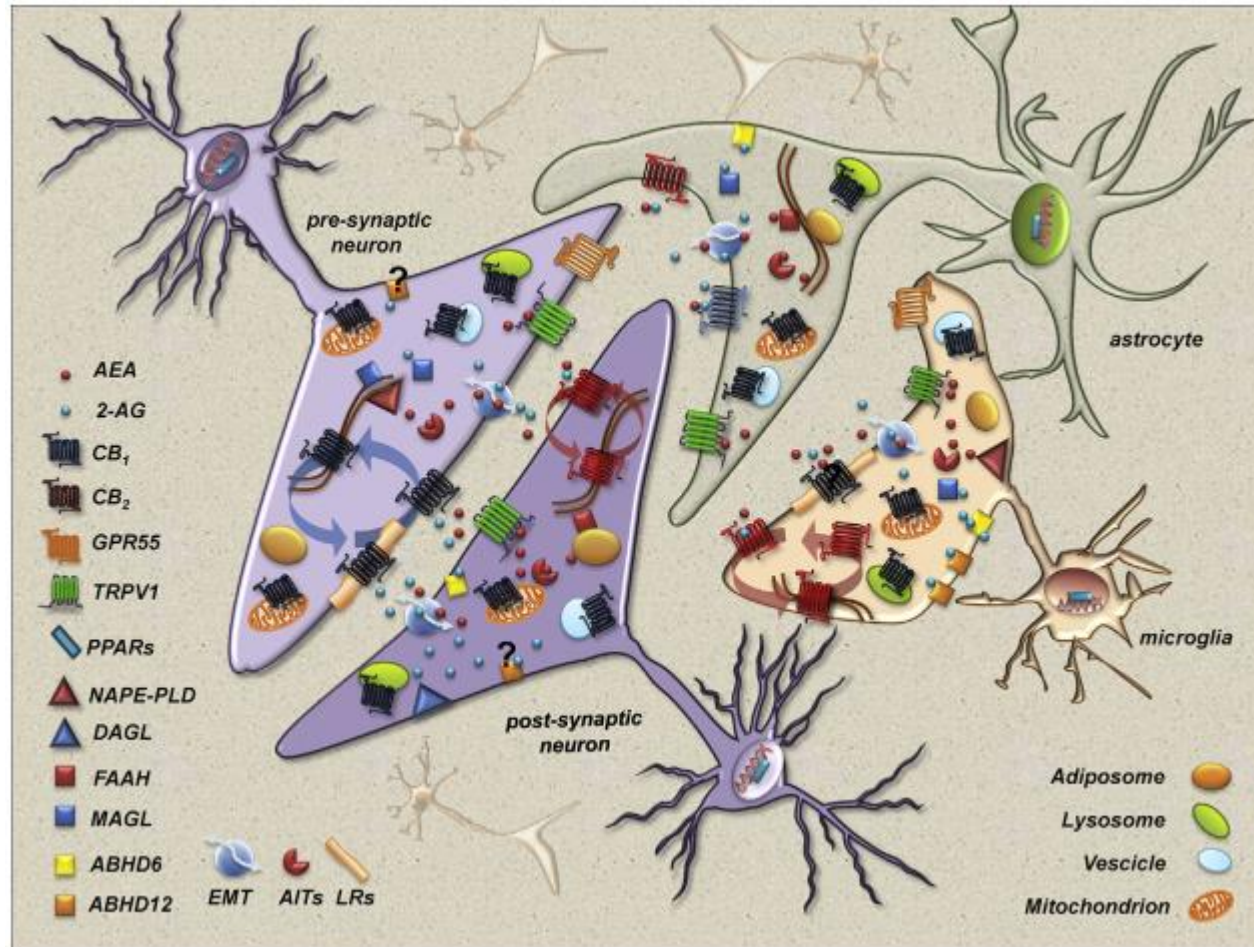


- Autoreactive T cell is activated in peripheral
- Break blood-brain-barrier: T cell invade CNS
- Reactivation in CNS → demyelination



# eCB in CNS

- **CB1 receptor**: CNS in cortical neurons, interneurons, astrocytes, oligodendrocytes & precursor cell
- **CB2 receptor**: immune cells, microglia & astrocytes



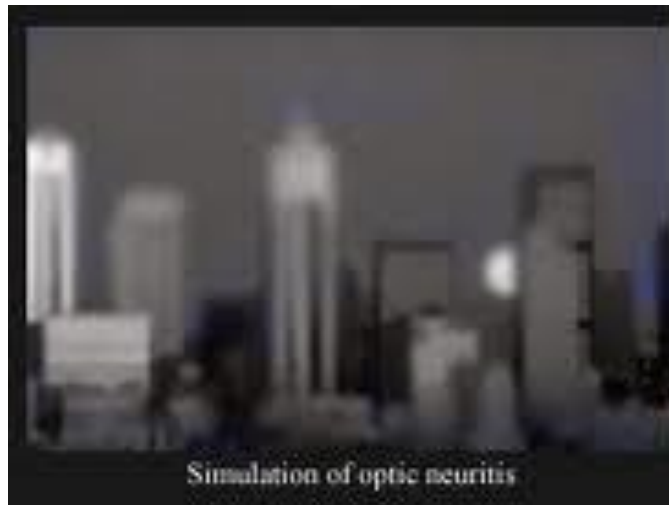
# Clinical features

- **Optic neuritis** (unilateral, rare bilateral simultaneous)
- **Myelitis** : paraparesis, quadriparesis, bowel & bladder dysfunction
- **Brain** : hemiparesis, hemianesthesia
- **Brainstem** : ophthalmoparesis, hemiparesis, hemianesthesia
- **Cerebellum** : ataxia

# Multiple Sclerosis



**Myelitis** : Motor weakness, spasticity

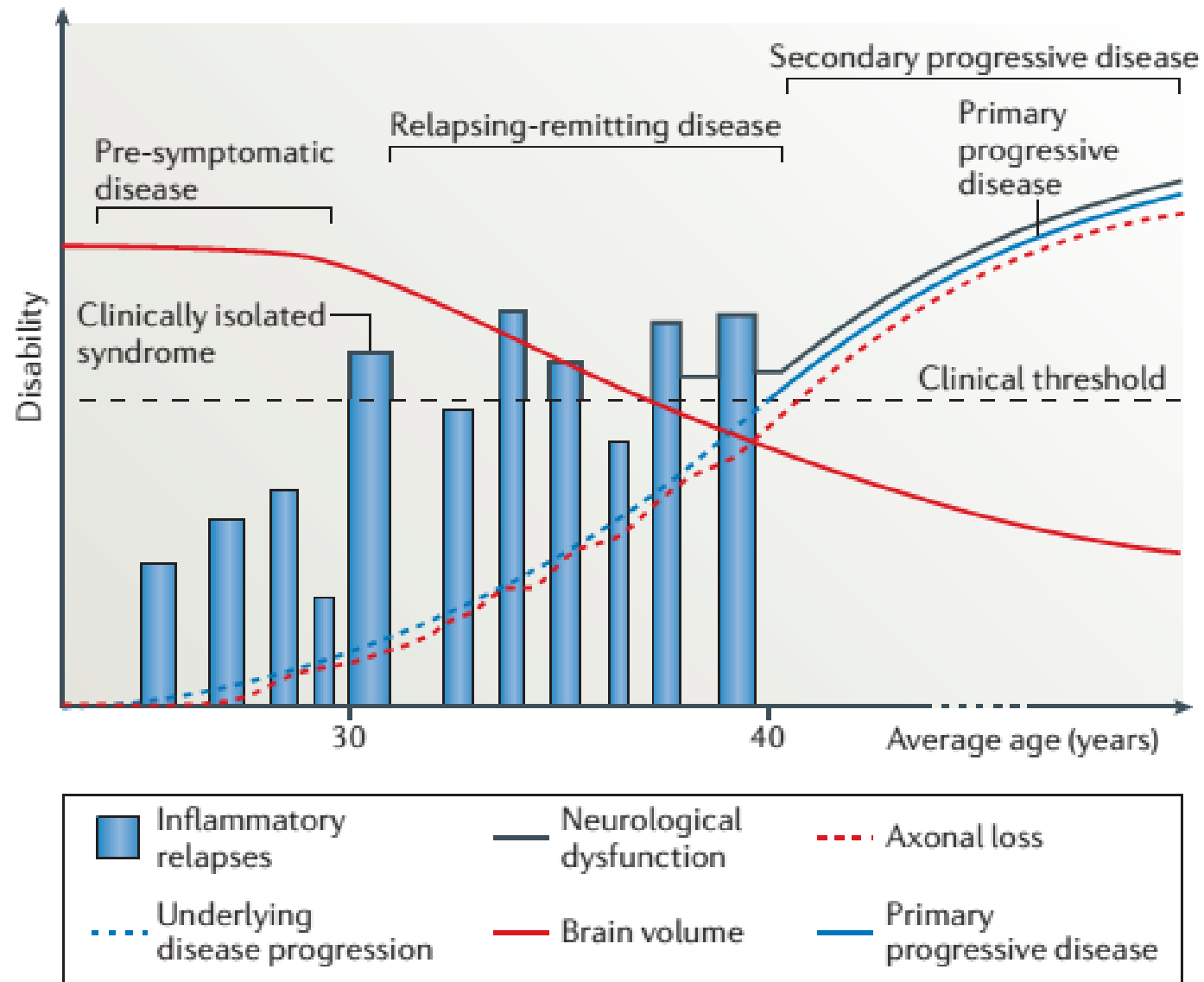


**Optic neuritis** :  
Blurred vision

# Clinical features

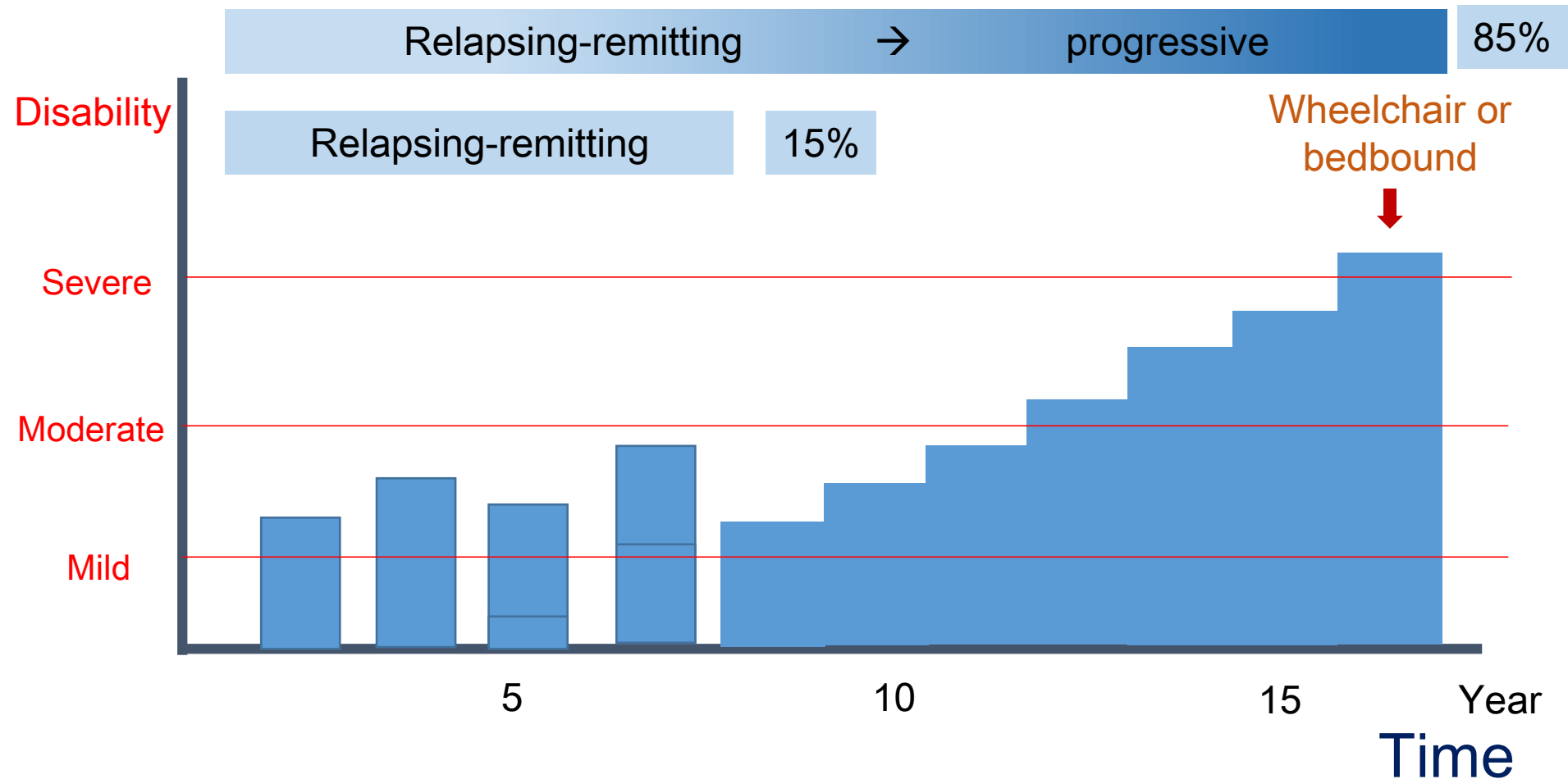
- Neurological deficits usually **acute to sub-acute onset**
- Usually **progress in days to few weeks** (1-2 weeks), rarely progress more than 4 weeks
- May **recovery by itself** (partial or full)
- Usually **relapse**

# *Clinical presentation of MS is the tip of iceberg*



# MS disability progression

Disability  $\propto$  genetic?? + time

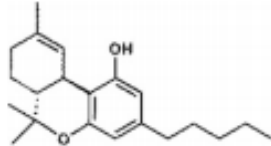
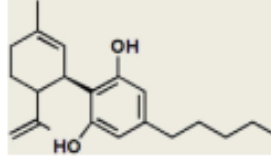
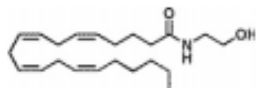
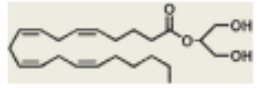


# Chronic symptom related to MS

- Fatigue: most common & most concerning by patient
- Spasticity: 2<sup>nd</sup> most common and cause limitation of ambulation
- Central neuropathic pain: disturb ADL
- Tremor (cerebellar)
- Urinary incontinence
- Constipation

# Endocannabinoid & MS

Major (endo)cannabinoids, and main metabolic enzymes of eCBs with a role in neuroinflammation.

Name (abbreviation)	Chemical structure	
$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC)		THC
Cannabidiol (CBD)		CBD
<i>N</i> -Arachidonylethanolamine (Anandamide, AEA)		
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)		
<b>Biosynthetic enzyme of AEA</b> <i>N</i> -acylphosphatidyl ethanolamines (NAPE)-specific phospholipase D (NAPE-PLD) <b>Biosynthetic enzymes of 2-AG</b> Diacylglycerol lipase $\alpha$ (DAGL $\alpha$ ) Diacylglycerol lipase $\beta$ (DAGL $\beta$ ) <b>Degrading enzyme of AEA</b> Fatty acid amide hydrolase (FAAH) <b>Degrading enzyme of 2-AG</b> Monoacylglycerol lipase (MAGL)	<b>Intracellular localization</b> Membrane-associated <b>Intracellular localization</b> Membrane-associated Membrane-associated <b>Intracellular localization</b> Membrane-associated (mainly ER) <b>Intracellular localization</b> Membrane-associated and cytosolic	



ECS element	Model	Sample	Variation	Effects	Reference
AEA	Chronic EAE Lewis EAE rats	Brain, spinal cord	↑	Early inhibition of spasticity	Baker et al. (2001)
		Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
	RR-MS EAE and RR-MS patients	Autopsied brain	↑	Microglia-induced neuroprotection	Eljaschewitsch et al. (2006)
		Brain, CSF, plasma, T cells	↑	Neuroprotection	Centonze et al. (2007a)
		CSF	↓	–	Di Filippo et al. (2008)
		Plasma	↑	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
	RR-MS EAE and RR-MS patients	T cells, B cells, NK cells	↑	–	Sánchez López et al. (2015)
		Brain, CSF, plasma, T cells	↑ NAPE-PLD and ↓FAAH	Neuroprotection	Centonze et al. (2007a)
		Plasma	↓FAAH	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
		mDC and pDC	↓FAAH in mDC and ↑ in pDC	Lack of immunoregulation	Chiurchiù et al. (2013)
2-AG	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	↔	–	Sánchez López et al. (2015)
	Chronic EAE Lewis EAE rats	Brain, spinal cord	↑	Late inhibition of spasticity	Baker et al. (2001)
		Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
	RR-MS patients	CSF	↔	–	Centonze et al. (2007a)
	RR-MS, SP-MS	CSF	↓	–	Di Filippo et al. (2008)
	TMEV-IDD	Spinal cord	↑	–	Loría et al. (2008)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in NK cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in NK cells	–	Sánchez López et al. (2015)
DAGL/ MAGL CB <sub>1</sub>	EAE	–	–	Inhibition of MAGL ameliorates EAE progression	Hernández-Torres et al. (2014)
	Lewis EAE rats	Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
		Brain	↓	Worsening of disease development and neurological impairment	Cabranes et al. (2005)
	P-MS	Plasma	↑	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
	MS plaques	Neurons, oligodendrocytes, infiltrated T cells	↑	Disease progression	Benito et al. (2007)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	↑ in T cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	TMEV-IDD	Spinal cord	↑	–	Loría et al. (2008)
	P-MS	Plasma	↑	Disease progression	Jean-Gilles et al. (2009)
	MS plaques	Infiltrated T cells, astrocytes, microglia	↑	Disease progression	Benito et al. (2007)
	RR-MS	mDC and pDC	↑ in mDC and ↔ in pDC	Lack of immunoregulation	Chiurchiù et al. (2013)
CB <sub>2</sub>	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in B cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in B cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in B cells	–	Sánchez López et al. (2015)
	RR-MS	T cells, B cells, NK cells	Increased in B cells	–	Sánchez López et al. (2015)

# ข้อควรระวัง

- สารออกฤทธิ์ในกัญชา โดยเฉพาะ THC มีผลต่อจิตประสาท ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาหาอัตราส่วนของสารออกฤทธิ์ที่ชัดเจน ถูกต้อง เพื่อสามารถติดตามอาการและผลข้างเคียงได้
- กัญชา หรือ สารสกัดจากกัญชา ไม่ใช่ยาครอบจักรวาล แม้แต่การศึกษาวิจัยอย่างมีระบบในโรค MS ที่มีข้อมูลมากที่สุด ผลลัพธ์หรือประโยชน์ที่ได้ คือ การคุมกลุ่มอาการบางกลุ่ม (เกร็ง ปวด) ได้ แต่ไม่ได้ครอบคลุมอาการอื่น ๆ ที่พบในโรค MS ได้ เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ตามองไม่เห็น และยังไม่มียืนยันหรือชะลอการดำเนินโรคได้

## ข้อควรระวัง

- ในโรคลมชักบางชนิดที่ติดต่อกันชักมาตรฐาน ก็มีข้อมูลเฉพาะสารออกฤทธิ์ CBD เท่านั้น
- ควรพิจารณาและระมัดระวังการนำสารสกัดจากกัญชามาใช้ทางการแพทย์
- ควรมีการติดตามการผลการใช้ยาในระยะยาว

# Medical marijuana in MS

- Active substance:
  - Tetrahydrocannabinol (THC)
  - Cannabidiol (CBD)
- Medication form:
  - Oral cannabis extract (OCE)
  - Synthetic THC
  - Nabiximols (spray)

# Systemic review marijuana in MS

- Symptoms that have some evidences in MS
  - **Patient's reported spasticity:** THC:CBD 1:1
    - But not reduced spasticity measured by physician
  - Central pain: OCE may reduce central pain
  - Urinary incontinence:
    - OCE & THC → not prove to reduce urinary frequency
    - Nabiximol → may reduce urinary frequency if use in short period (10 weeks)
  - Tremor: no benefit

# คำแนะนำการใช้สารสกัดกัญชาใน MS

- ใช้เฉพาะในกรณีของกล้ามเนื้อหดเกร็ง (Spasticity) ใน MS ที่ต้องการรักษาภายใต้ข้อพิจารณาดังนี้
  1. ไม่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเริ่มต้น
  2. แนะนำให้ปรึกษากับผู้ป่วยถึงประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์กัญชาก่อนใช้
  3. แนะนำให้ใช้ในกรณีที่รักษาด้วยวิธีมาตรฐานอย่างเหมาะสม (รวมถึงวิธีที่ไม่ใช้ยา) แล้วไม่ได้ผล

# Evidence of marijuana in Neuropathic pain

- Central neuropathic pain (MS)
- Cancer-related neuropathy
- Complex regional pain syndrome (CRPS) type II
- HIV neuropathy
- Painful diabetic neuropathy
- Peripheral polyneuropathy
- Phantom limb pain
- Postherpetic neuralgia
- Postoperative or traumatic nerve lesions
- Spinal cord injury
- Nerve plexus injury
- Trigeminal neuralgia



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## **Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review)**

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W

- No high-quality evidence for the efficacy of any cannabis-based medicine, plant-derived THC/CBD combination, in any condition with chronic neuropathic pain
- Some adverse events (somnolence, confusion, psychosis) may limit the clinical usefulness of cannabis-based medicine



# คำแนะนำการใช้สารสกัดกัญชาใน Neuropathic pain

- ไม่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเริ่มต้น
- แนะนำให้ปรึกษากับผู้ป่วยถึงประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์กัญชาก่อนใช้
- แนะนำให้ใช้ในกรณีที่รักษาด้วยยาบรรเทาปวดอย่างสมเหตุสมผลแล้ว แต่ผู้ป่วยยังคงมีอาการปวด
- แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเป็นการรักษาเสริมกับการรักษาด้วยยาบรรเทาอาการปวดอื่น ๆ
- เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์จากกัญชาแล้ว ควรประเมินผลการตอบสนองภายหลัง 12 สัปดาห์ ถ้าไม่ได้ผลควรหยุดยา